

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963.

T H E S E

781

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

L E V A C H E R , André,

né le 15 juillet 1934 à PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DU TEST DE COOMBS DIRECT CHEZ LES MERES
Rh NEGATIF ISO-IMMUNISEES.

Le Président: M. LACOMME, Professeur .

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LEVACHER
Prénom : André

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

LEVACHER, André.- Etude
du test de Coombs direct
chez les mères Rh négatif
iso-immunisées.- Paris,
1963, 41 p.

Th.Méd.(Et.), Paris 1963
N°)

2

LEVACHER, André.- Etude
du test de Coombs direct
chez les mères Rh négatif
iso-immunisées.- Paris,

Th.Méd.(Et.), Paris, 1963.
N°)

3

LEVACHER, André.- Etude
du test de Coombs direct
chez les mères Rh négatif
iso-immunisées.- Paris,
1963, 41 p.

Th.Méd.(Et.), Paris 1963
N°)

4

LEVACHER, André.- Etude
du test de Coombs direct
chez les mères Rh négatif
iso-immunisées.- Paris,
1963, 41 p.

Th.Méd.(Et.), Paris, 1963
N°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963.

T H E S E

N° _____

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

L E V A C H E R , André,

né le 15 juillet 1934 à PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DU TEST DE COOMBS DIRECT CHEZ LES MERES
Rh NEGATIF ISO-IMMUNISEES.

Le Président: M. LACOMME, Professeur .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152023_0013

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H),
CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G),
LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR-VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L).

DOYEN..... Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR..... Gaston CORDIER

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS A.
Anatomie pathologique	DELARUE J.
Anesthésiologie	BAUMANN J.
Biochimie médicale	JAYLE M.-F.
Biologie appliquée à l'Education physique	SCHAPIRA G.
Biologie médicale	CHAILLEY-BERT P.
Cancérologie médicale & sociale	FAUVERT R.
Embryologie	BERNARD J.
Histoire Med. & chirurgie (Lariboisière)	GIROUD A.
Histologie	N..
Hygiène & méd.préventive	VERNE J.
Médecine du travail	JOANNON P.
Médecine légale	DESOILLE H.
Microbiologie (Bactério. & virologie)	PIEDELIEVRE R.
Parasitologie	FASQUELLE R.
Pathologie chirurgicale	GALLIARD H.
Pathologie exotique	HUGUIER G.
Pathologie expérimentale & comparée.	LAVIER G.
Pathologie médicale	MERKLEN F.-P.
Pathologie respiratoire	MILLIEZ P.
Pathologie & thérapeutique générales.	TURIAF J.
Pharmacologie	BOUDIN G.
	CHEYMOL J.

Cliniques médicales. Boucicaut
 Broussais
 Cochin
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Lariboisière
 Pitié
 St-Antoine

Clinique méd.d'Hydro.thérapeutique et
 climatologie(Bichat)

Clinique méd.propédeutique (Broussais)

Clinique médico-sociale du diabète sucré &
 maladies de nutrition (Hôtel-Dieu)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)

Clinique neurologique (Salpêtrière)

Cliniques obstétri. Baudelocque
 Foch (Suresnes)

Clinique obstétri.& gynéco.(Port-Royal)

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)

Clinique oto-rhino-laryng.(Lariboisière)

Clinique pédiatrie & puéri.(St-Vincent-Paul)

Clinique pédiatrie sociale (Enfants-Mal.)

Clinique pneumo-phtisiologie (Laënnec)

Clinique neuro-psych.infant.(Salpêtrière)

Clinique rhumato.méd.& sociale(Cochin)

Clinique stomatologique (Pitié)

Clinique thérapeut.chirur. (V augirard)

Clinique thérapeut.méd.(St-Antoine)

Clinique toxicologique

Clinique traumatologique

Séméiologie médicale

Séméiologie & clinique chirurgicales

Clinique urologique (Necker)

Hygiène & clinique 1re enfance(Trousseau)

LENEGRE J.
 SOULIE P.
 JUSTIN-BESANCON L.
 BROUET G.
 BARIETY M.
 SEZE (S. de)
 DREYFUS G.
 KOURILSKY R.

DEBRAY C.
 GENNES (L. de)

DEROT M.
 DAVID M.
 GARCIN R.
 LACOMME M.
 MERGER R.
 VARANGOT J.
 RENARD G.
 AUBRY M.
 LELONG M.
 MARIE J.
 BERNARD E.
 MICHAUX L.
 COSTE F.
 DECHAUME M.
 ROUX M.
 LEMAIRE A.
 GAULTIER M.
 PADOVANI P.
 DOMART A.
 POILLEUX F.
 COUVELAIRE R.
 TURPIN R.

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

BOUR H.
 LHERMITTE F.
 PEQUIGNOT H.

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

Anatomie	CABROL C. COUINAUD C. GILLOT C. OLIVIER G.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle) pr. s. ch: ABELANET R. BUSSE F. CHOMETTE G. GOUYGOU Ch. m. conf. NEZELOFF Ch. ORCEL L. PAILLAS J.
Anesthésiologie	KERN E. VOURC'H G.
Bactériologie	BARBIER P. CHRISTOL D. LE MINOR L. TOURNIER P.
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON R. CARTIER P. DREYFUS J.-Cl. GONNARD P. KRUH J. JEROME H.
Biologie appliquée Ed. Phys. & Sports	PLAS F.
Carcinologie	BOIRON M. DENOIX P. MATHE G. SELIGMANN M.
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE J. DUPERRAT B.
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD C.
Hématologie	BESSIS M. BILSKI-PASQUIER G. DAUSSET J. DUHAMEL G.
Histologie	CHOUJARD R. pr. s. ch. MAROIS M. RACADOT J.

Hydrologie

BESANCON F.
CORNET A.

Hygiène

BOYER J. pr. s. ch.
BLANCHER G.
CORRE-HURST (Mlle L.)
SAPIN-JALOUSTRE H.

Maladies infectieuses

BASTIN R.
DUPONT V.

Médecine légale

DEROBERT L. pr. s. ch.
FOURNIER E.
GUENIOT M.
HADENGUE A.

Médecine du travail
Neuro-chirurgie

ALBAHARY C.
PERTUISET B.

Obstétrique

GRANJON A.
HERVET E.
LE LORIER G.
LEVY J.
MORIN P.
MUSSET R.
ROBEY M.
SENEZE J.
SUREAU C.
THOYER-ROZAT J.

Ophtalmologie

BREGEAT P.
DUBOIS A.
SARAUX H.

Orthopédie

JUDET R.
MEARY R.
POSTEL M.
RAMADIER J.

Oto-rhino-Laryngologie

DEBAIN J.
PIALOUX P.

Parasitologie

GOLVAN Y.
LAPIERRE J.

Pathologie-chirurgicale

BARCAT J.
BINET J.-P.
CAUCHOIX J.
CERBONNET G.
CHATELIN C.L.
DUBOST Ch.
DUBOST Cl.
FAUREL J.
FLABEAU F.
GARBAY M.

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGREGES CHARGES DE COURS DE
CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie	DEBEYRE J.	Clinique	DESVIGNES P.
	ABOULKER P.	ophtalmologique	OFFRET G.
Clinique chirurgicale	AMELINE pr. s ch.	Clinique o-r-l.	MADURO R.
	VERNE J.-M.	Clinique pédiatrique & puér.	LAPLANE R.
Clinique médicale	PERRAULT M.	Clinique psychiatrique	BARUK H.
	RAMBERT P.		
	THIEFFRY S.	Clinique urologique	KUSS R.
Clinique obstétricale	GRASSET J.		
	MAYER M.		

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P. pr. s ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. pr. s ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI E.	LAUNAY C.
--------------	-----------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA J.
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL G.
Conservateur en chef de la bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN A.
Conservateur	Mlle DUMAITRE P.
Bibliothécaires	Mmes CONTET J., FORGET F.
	Mlles LAURENT H., LE NOIR G., QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Docteur M. LACOMME,

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre profonde
gratitude et notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. ANDRE,
Médecin des Hôpitaux,
Directeur du Centre Départemental de la Transfusion
Sanguine à Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous confier ces
observations.

En témoignage de notre respectueux
attachement et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur M. DEPARIS,
Professeur de Pathologie et Thérapeutique générales
à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a accueilli dans son service
avec une grande bienveillance et nous a
prodigué un précieux enseignement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueux et fidèle
attachement et de notre reconnaissance
pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous
témoigner.

A Monsieur le Docteur G. DAVID,
Attaché d'hémobiologie.

Qui nous a inspiré le sujet de
ce travail et en a été le guide sûr et
patient.

Qu'il soit assuré ici de notre
gratitude pour son bienveillant accueil.

A Monsieur le Docteur A. SARRAZIN,
Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur R. CLER,
Assistant des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur G. MANIGAND,
Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur Ph. AUZEPY,
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine.

Avec notre gratitude pour
l'enseignement qu'ils nous ont
prodigué.

A Madame le Docteur Th. BOREAU,
Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

En remerciement pour l'intérêt
qu'elle a bien voulu porter à ce
travail et les conseils qu'elle nous
a donnés.

A Monsieur le Docteur P. MAIGRET,
Attaché d'hémobiologie.

A Monsieur le Docteur F. PINON,
Attaché d'hémobiologie.

Qui, avec patience et amitié,
nous guident et nous conseillent.

Qu'ils trouvent là l'expression
de notre reconnaissance.

A Madame F. INGRAND,

Qui nous a cordialement accueilli
dans son Laboratoire

Et au Personnel du laboratoire de la Maladie
Hémolytique du nouveau-né,

dont la participation technique
a été la base de ce travail.

Qu'il soit assuré de notre
gratitude.

A mes Parents

A ma Soeur, à mon Neveu,

A ma Famille

A mes Amis.

E T U D E D U T E S T D E C O O M B S D I R E C T

C H E Z L E S M E R E S R h N E G A T I F I S O - I M M U N I S E E S .

I - I N T R O D U C T I O N .

Notre but est de préciser l'état du test de Coombs direct chez les mères Rhésus négatif iso-immunisées.

L'origine de cette recherche fût la constatation, vers la fin de la grossesse de certaines femmes immunisées, de signes pouvant faire suspecter une hémolyse maternelle:

- signe d'anémie
- bilirubinémie élevée.

Nous avons donc pratiqué des tests de Coombs systématiques sur le sang des mères. Cette étude a commencé au mois de septembre 1959.

Tous les travaux ont été réalisés au laboratoire consacré à l'étude de la maladie hémolytique au Centre Départemental de la transfusion sanguine de l'hôpital Saint-Antoine, dirigé par Monsieur le Docteur R. ANDRE.

Les échantillons de sang examinés provenaient des différentes maternités des hôpitaux de Paris.

Notre travail a consisté à analyser le résultat de ces tests de Coombs directs pratiqués sur une série de 504 femmes Rhésus négatif iso-immunisées.

Nous nous sommes aperçu qu'il existait un certain nombre de réactions positives chez ces mères.

Nous avons, de plus, tenté d'établir quelques corrélations principalement cliniques - entre les 2 séries selon la réponse du test - en examinant l'état de l'immunisation maternelle, les combinaisons de groupes sanguins, et les facteurs propres de la maladie hémolytique (gravité, évolution).

Le plan que nous proposons de suivre pour cette étude sera le suivant:

- nous donnerons quelques détails techniques sur la réalisation des tests de Coombs,
 - puis leurs résultats,
 - nous établirons des corrélations entre les 2 séries, surtout à l'aide de schémas et de tableaux.
 - Et pour conclure, nous essayerons d'examiner si le fait qu'un test de Coombs direct puisse être positif chez les mères, offre quelque intérêt tant pratique que théorique.
-

C H A P I T R E I.

TECHNIQUE DU TEST DE COOMBS.

MATERIEL D'ETUDE.

I - TECHNIQUE.

1°/. La réalisation du test de Coombs direct s'est faite selon les techniques les plus classiques. Les globules rouges de la mère Rhésus négatif doivent subir au moins 3 lavages successifs au sérum physiologique suivis de centrifugation. Le test de Coombs, lui-même, est pratiqué dans des tubes.

- A une goutte de sérum antiglobuline, on ajoute une goutte du culot de centrifugation des hématies lavées.
- On porte à l'étuve à 37° une demi-heure.
- Lecture de la réaction au microscope.

2°/. L'antiglobuline. L'antiglobuline humaine utilisée est un sérum fabriqué à partir de la chèvre par l'Institut Pasteur de Paris.

Signalons, d'ailleurs, que cette antiglobuline, est celle qui sert à réaliser le test de Coombs direct chez le nouveau-né.

II - EXPRESSION DES RESULTATS.

1°/. Ils sont donnés selon l'intensité de l'hémagglutination, suivant cette cotation:

- ++ très positive.

Agglutinats nets et déjà visibles à l'oeil nu.

- + positive: très nets agglutinats visibles seulement au microscope.

-(+) faiblement positive.

Agglutinats un peu moins nets.

-(-) très faiblement positive.

Petits agglutinats fragiles.

- - Négative - Absence d'agglutinats.

2°/. Nombre de cas.

Nous avons pratiqué le test de Coombs direct sur une série de 504 femmes Rhésus négatif iso-immunisées.

De même, nous avons réalisé ce même examen sur une série de 98 femmes Rhésus négatif non immunisées à titre de témoins.

Dans un petit nombre de cas, parmi la série des 504 mères, nous avons, en même temps, dosé leur bilirubinémie totale.

3°/. Moment du Coombs.

Les tests de Coombs directs furent réalisés au moment de l'accouchement, dans les heures suivant celui-ci.

Dans le groupe des femmes présentant une réaction positive, nous avons, pour quelques unes d'entre elles, pratiqué un nouveau test dans les jours suivant l'accouchement.

C H A P I T R E II.

RESULTATS.

I - NOMBRE DE REPONSES POSITIVES.

Le résultat du test de Coombs direct pratiqué sur les 504 mères Rhésus négatif iso-immunisées est le suivant:

- 446 tests négatifs.

- Il existe 58 femmes dont le test de Coombs direct est positif au moment de l'accouchement (voir tableau I page suivante).

D'autre part, il n'existe aucun Coombs direct positif parmi les 98 femmes Rhésus négatif non-immunisées; cet examen étant pratiqué selon la même méthode.

Cela nous fait un pourcentage de 11,5 % de mères Coombs positif alors qu'il n'y en a pas une dans le groupe des femmes Rhésus négatif non-immunisées.

II - DETAIL DE CES RESULTATS.

Pour les 58 réponses positives, les résultats en fonction de l'intensité de la réaction d'agglutination sont les suivants:

TABEAU I

RESULTATS DU TEST DE COOMBS DIRECT.

	Série des 504 femmes Rh (-) iso-immunisées		Série des 98 femmes Rh (-) non immunisées	
	COOMBS POSITIF	COOMBS NEGATIF	COOMBS POSITIF	COOMBS NEGATIF
Nombre de cas	58	446	0	98
Pourcentage	11, 5 %	88,5 %	0	100 %

- 4 sont très faiblement positifs;
 - 18 faiblement positifs;
 - 34 positifs;
 - 2 très fortement positifs.
- (voir tableau n° II ci-après).

RESULTATS DU TEST DE COOMBS
EN FONCTION DE L'INTENSITE DE LA REACTION .

TABLEAU II.

	-	(-)	(+)	+	++
Nombre de cas	446	4	18	34	2

III - EVOLUTION DES TESTS POSITIFS.

Ce n'est que dans quelques cas seulement, que nous avons pu pratiquer un second test de Coombs direct, parmi les femmes dont la réponse antérieure était positive. Il s'est montré négatif dans 8 cas. Pour le neuvième, le résultat a été identique deux fois, c'est-à-dire très faiblement positif (-).

Pour ces 8 femmes dont le test s'est négativé secondairement, le premier examen avait donné :

- 1 cas très faiblement positif (-);
- 1 cas faiblement positif (+);
- 6 cas positifs +.

Les délais entre ces 2 tests varient de 1 à 6 jours. Dans un cas, même, les 2 réponses différentes ne sont séparées que de quelques heures.

IV - TAUX DE BILIRUBINEMIE.

Pour un nombre de cas trop faible, nous avons, conjointement au test de Coombs, fait un dosage de bilirubinémie totale.

Chez 17 femmes, sur les 58 à Coombs positif il y a :

- 3 cas = absence de bilirubine;
- pour les 14 autres cas le taux varie de 10 à 62 mg °/°° .

Chez 10 femmes seulement, Coombs négatif :

- absence dans 3 cas;
- taux variant de 14 à 41 mg °/°° .

(voir tableau n° III page suivante).

TABLEAU III

- 10 -

TAUX DE BILIRUBINE CHEZ LES MERES.

COOMBS POSITIF 17 cas		COOMBS NEGATIF 10 cas	
Cas n° 1	11 mg ‰	Cas n° 1	14 mg ‰
Cas n° 2	11	Cas n° 2	25
Cas n° 3	+	Cas n° 3	41
Cas n° 4	18	Cas n° 4	0
Cas n° 5	traces	Cas n° 5	0
Cas n° 6	26	Cas n° 6	46
Cas n° 7	62	Cas n° 7	traces
Cas n° 8	traces	Cas n° 8	traces
Cas n° 9	0	Cas n° 9	16
Cas n° 10	22	Cas n° 10	0
Cas n° 11	41		
Cas n° 12	0		
Cas n° 13	0		
Cas n° 14	traces		
Cas n° 15	14		
Cas n° 16	10		
Cas n° 17	42		

C H A P I T R E I I I .

CORRELATIONS AVEC LES COMBINAISONS DE GROUPES SANGUINS,
L'IMMUNISATION MATERNELLE ET LA GRAVITE DE LA M.H.N.N.

Nous allons dans ce chapitre comparer les combinaisons mères-enfants de groupes sanguins, l'immunisation maternelle et la gravité de la maladie hémolytique du nouveau-né dans les 2 séries opposées par la réponse au test de Coombs direct de la femme.

I - GROUPES SANGUINS MERES-ENFANTS.

Nous avons étudié les différentes combinaisons existantes dans 55 cas avec mères Coombs positif et 447 cas avec mères Coombs négatif.

Les chiffres nous sont donnés dans les tableaux IV et V. Leurs comparaisons montrent que dans la série avec test positif:

TABLEAU IV

- 12 -

COMBINAISONS DES GROUPES SANGUINS DANS LA

SERIE DES MERES COOMBS POSITIF.

MERES ENFANTS	A	B	A B	O
A	18 32,5 %	0	0	2 4 %
B	0	3 5 %	0	0
A B	0	1	0	0
O	7 12,5 %	2 4 %	0	22 40 %

TABLEAU V

- 13 -

COMBINAISONS DES GROUPE SANGUINS DANS LA

SERIE DES MERES COOMBS NEGATIF.

MERES ENFANTS				
	A	B	A B	O
A	159 35,5 %	4 1 %	10 2 %	27 6 %
B	2 0,5 %	20 4 %	4 1 %	7 1,5 %
A B	8 1,5 %	5 1 %	5 1 %	0
O	55 12 %	21 4 %	0	120 26,5 %

- il n'y a pas de mères AB
(contre 4 % dans la série Coombs (-)).
- l'association mère 0 - enfant 0 se rencontre chez 40 % des cas (contre 26,5% ailleurs).

Les autres combinaisons donnent des pourcentages voisins.

II - IMMUNISATION MATERNELLE.

1°/. Nous envisageons dans un premier temps le rang de la grossesse à la fin de laquelle furent pratiqués les tests de Coombs.

Nous étudierons 50 femmes Coombs positif ou le rang de grossesse est connu et 389 femmes Coombs négatif.

(voir les chiffres et le pourcentage dans le tableau n° VI page suivante).

L'examen de ce tableau ne montre pas des différences très nettes entre les séries. Mais nous remarquons néanmoins :

- d'une manière générale, fait classique, chez les immunisées la parité la plus fréquente se rencontre pour la 3e. grossesse, puis le pourcentage décroît progressivement et assez régulièrement.

TABEAU VI

ETUDE DU RANG DE GROSSESSE DANS LES 2 SERIES.

Rang de grossesse	COOMBS POSITIF pour 50 cas connus.		COOMBS NEGATIF pour 389 cas connus.	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
1	1		7	
2	8	16 %	73	18,5 %
3	14	28 %	101	25,5 %
4	4	8 %	70	17 %
5	5	10 %	53	13 %
6	7	15 %	27	6,5 %
7	5	10 %	20	5 %
8	2	4 %	15	3 %
9	0	0	8	2 %
10	2	4 %	5	1 %
11	1	2 %	4	1 %
12	1	2 %	4	1 %
13			2	

- Dans la série Coombs négatifs, après 25,5% pour les 3e. pares, la proportion descend 17, 13, 6,5 % pour les 6e. pares, 5 % pour les 7e. pares puis 3 %.
- Chez les Coombs positifs, le pourcentage des 3e. pares est à 28 % puis chute brutalement à 8 % et reste plus élevé que précédemment :
 - 15 % pour les 6e. pares,
 - 10 % pour les 7e. pares,
 - puis 4%.

2°/. Comme deuxième facteur d'immunisation maternelle il faut envisager le problème des transfusions sanguines que la mère a pu subir précédemment. Signalons toutefois, qu'il est vraisemblable qu'un certain nombre de transfusions n'ont pu être précisées ou même retrouvées.

Dans le groupe des 58 Coombs positifs, nous trouvons pour 8 mères des antécédents de transfusions. Pour le groupe Coombs négatif, il est signalé 55 femmes transfusées. Cela nous donne :

13,5 % chez les Coombs +
12 % chez les Coombs -

NOMBRE DE TRANSFUSIONS RETROUVE
DANS LES 2 SERIES DE CAS .

	Coombs (+) 58 cas	Coombs (-) 446 cas
Nombre de femmes transfusées.	8	55
Pourcentage	13,5%	12%

3°. Taux des agglutinines chez la mère.

Il s'agit des agglutinines immunes anti.D, recherchées en milieu sérique, à la fin de la grossesse.

Nous avons classé nos cas en 4 groupes, en fonction de ce taux:

1er groupe : taux d'agglutinines faible
allant jusqu'à $\frac{1}{8}$ inclus.

2e. groupe : taux moyens comprenant :

$\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$, $\frac{1}{64}$

3e. groupe : taux élevés

$\frac{1}{128}$ $\frac{1}{256}$ $\frac{1}{512}$

4e. groupe: Taux $\frac{1}{1024}$ et au-dessus.

Le tableau n° VIII (page suivante) nous montre quelques différences, mais encore une fois, difficilement interprétables.

Nous notons que pour des taux faibles le pourcentage est plus bas dans notre série des mères Coombs positif (36 % contre 43,5 %).

Celui-ci est par contre plus élevé pour les taux moyens (48 % contre 41 %).

Les taux plus élevés nous montrent des proportions sensiblement identiques.

Mode d'accouchement.

Si nous avons inclus, dans ce chapitre jugeant de l'immunisation maternelle, le mode d'accouchement, c'est qu'il peut être un reflet de la gravité de celle-ci.

Certaines femmes, accouchant normalement à terme font partie, dans l'ensemble, des cas les moins graves. Au contraire celles qui subissent une interruption de grossesse correspondent à des cas jugés plus graves, que ce soit du fait des antécédents ou des signes cliniques et biologiques.

Nous avons donc par là un moyen indirect d'apprécier la gravité de cette immunisation.

COMPARAISON DANS LES 2 SERIES DES

TABEAU VIII

TAUX D'AGGLUTININES AU MOMENT DE L'ACCOUCHEMENT.

	COOMBS POSITIF 58 cas.				COOMBS NEGATIF 446 cas.			
	faibles	moyens	élevés	très élevés	faibles	moyens	élevés	très élevés
Nombre de cas	21	28	8	1	195	183	66	2
Pourcentage	36 %	48 %	13 %		43,5 %	41 %	14 %	

Et, en comparant nos deux séries, nous constatons une nette différence.

TABLEAU IX

NOMBRE D'INTERRUPTIONS DE GROSSESSE

DANS LES 2 SERIES .

	COOMBS POSITIF	COOMBS NEGATIF
Nombre de cas où le mode d'accouchement est connu	52	403
Nombre d'interruption de grossesse	21	116
Pourcentage	40 %	28 %

28 % de femmes Coombs négatif subissent une interruption en fin de grossesse alors qu'il y en a 40 % chez les mères Coombs positif.

Cette différence est évidente. Mais quelle part faut-il attribuer au facteur chronologique ? En cas d'interruption de grossesse, le sang est prélevé en début d'accouchement ou de césarienne. Ailleurs, on le recueille bien souvent quelques heures après la naissance.

Et nous avons constaté dans un cas une modification du test de Coombs dans des délais très courts.

II - MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE.

Nous allons rechercher maintenant des corrélations possibles avec la maladie hémolytique de l'enfant.

1°/. Groupe Rhésus des enfants.

Il est un fait extrêmement important qu'il nous faut signaler: nous rencontrons dans les deux séries des enfants dont le Rh est négatif. (Tableau X ci-dessous).

TABLEAU X

ENFANTS Rh NEGATIF DANS LES 2 SERIES DE COOMBS .

	Coombs (+) 58 cas	Coombs (-) 446
Nombre d'enfants Rh (-)	7	45
Pourcentage	12 %	10 %

446 mères Coombs négatif ont eu 45 enfants Rh (-) sur 450 enfants de Rhésus connu (il existe des jumeaux).

58 mères Coombs positif = 7 enfants Rh (-)
soit respectivement 10 et 12 %.

2°/. Enfants mort-nés.

Sur les 58 enfants nés des mères Coombs positif il existe 5 enfants mort-nés, soit 8,6 %.

Nous ne rencontrons que 10 enfants mort-nés sur les 452 enfants nés des mères Coombs négatif qui ne font un pourcentage que de 2,2 %. (Tableau XI ci-dessous).

TABLEAU n°XI. ENFANTS MORT-NES DANS LES 2 SERIES DE COOMBS

Coombs	Coombs (+)	Coombs (-)
Nombre d'enfants nés	58	452
Nombre d'enfants mort-nés	5	10
Pourcentage	8,6 %	2,2 %

3°/. Gravité de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Nous avons essayé d'évaluer la gravité globale de la maladie en tenant compte de certains éléments cliniques et biologiques..

- Taux d'érythroblastose.
- Importance de l'anémie.
- Degré de pâleur.
- Taux de bilirubine dans le cordon.
- Taux de bilirubine maximum au cours de l'évolution.
- Note de l'idère de 1 à 5.
- Existence d'une splénomégalie.
- Présence d'oedème et d'ascite.
- Poids du placenta.

Grâce à l'utilisation d'une échelle donnée, dans le tableau XII (voir page ci-après), où sont inclus tous les éléments avec progression de la gravité, on peut exprimer sous forme d'un seul chiffre la gravité globale de la malade de 0 à 8.

Cette échelle n'est valable que pour les enfants nés vivants.

Les notes sont données à la fin du 10e. jour et pour chaque catégorie c'est la note la plus élevée qui seule est inscrite.

(Tableau XII voir page ci-après).

TABLEAU XII

	Cellules nuclées ERYTHRO- BLASTOSE	ANEMIE	PALEUR	BILIRUBINE Cordon	BILIRUBINE Maxima	ICTERE (Dernier point si apparition après 24 h)	RATE	ORDESSES	ASCITE	Poids du placenta
0	≤ 19.999	$\geq 4.500.000$	Absence	≤ 20	≤ 100	Absence	Absence	Absence	Absence	Normal
1				21 à 30	101 à 150	Subictère Note 1, 1½	A peine palpable			
Etat I										
2	20.000 à 49.999	3.500.000 à 4.499.999	Modérée	31 à 50	151 à 200	Moyen Note 2, 3	Grosse			
3		3.000.000 à 3.499.999		51 à 80	201 à 300	Intense Note 3 ½ 4 ; 4 ½	Très grosse	Modérée mais assez marqués		
II moyen										
4	50.000 à 99.999	2.000.000 à 2.999.999	Intense	≥ 81	≥ 301	Très intense Note 5				
II grave										
5	100.000 à 199.999	1.000.000 à 1.999.999	Très intense					Très importants		
Etat III										
6	≥ 200.000	≤ 999.999								
7										
Anasarque									Présence modérée	Enorme 1/3 poids normal
8									Présence abondante	Monstrueux > ½ poids normal
Anasarque										

La note la plus élevée pour un seul critère est celle qui est indiquée.

L'élément le plus grave, survenu à l'un quelconque des 10 premiers jours, est seul pris en considération dans chaque critère.

Nous nommerons ce facteur de gravité G.
Ainsi: la note 0 correspond aux enfants non atteints.

G1 et G2 = atteinte légère.

G3 = atteinte moyenne.

G4 = atteinte grave.

G5 et G6 = sont essentiellement des formes
graves surtout anémiques.

G7 et G8 = anasarque.

Les résultats exposés dans le tableau n°XIII,
(voir page ci-après), nous montrent que dans la série des
mères Coombs (-), nous rencontrons le plus fort pourcen-
tage de cas pour le facteur de gravité 1 et 2 (36,5 %).

Il s'abaisse progressivement ainsi :

G3 = 17 %

G4 = 15 %

G5 et G6 = 10 %

G7 et G8 = 3,5 %.

Dans le groupe des mères Coombs positif
le nombre de cas pour les facteurs de gravité 1, 2, 3 est
plus bas que précédemment:

G1 et G2 = 20 %

G3 = 12 %.

Et le plus fort pourcentage se trouve dans
le groupe de gravité 4 = 26 %.

TABLEAU XIII

COMPARAISON DES DIFFERENTS FACTEURS G DANS NOS 2 SERIES DE COOMBS .

Coombs	COOMBS POSITIF						COOMBS NEGATIF					
Nombre de cas	50 (dont 5 mort-nés)						393 (dont 10 mort-nés)					
Différents facteurs G.	0	1 & 2	3	4	5 & 6	7 & 8	0	1 & 2	3	4	5 & 6	7 & 8
Nombre de cas	5	10	6	13	7	4	54	144	69	60	41	15
Pourcentage	10 %	20 %	12 %	26 %	14 %	8 %	13,5 %	36,5 %	17 %	15 %	10 %	3,5 %

Et nous avons pour :

G5 et G6 = 14 %

G7 et G8 = 8 %

Dans de telles conditions, nous pouvons peut-être mettre ces chiffres en valeur à l'aide d'une courbe. Portons en abscisses les facteurs de gravité croissants et en ordonnées le pourcentage de cas dans chaque groupe. Cette courbe met en évidence, d'une façon un peu schématique bien sûr, les faits énoncés plus haut.

(Tableau n° XIV voir page ci-après).

4°/. Evolution de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Nous avons comparé également dans les 2 groupes de Coombs ce qu'a été l'évolution de la maladie au cours des 10 premiers jours:

- proportion des décès;
- évolution avec un signe d'ictère nucléaire;
- ictère nucléaire typique;
- et enfin évolution favorable.

Le tableau n° XV (voir page 29) nous montre que :

- La proportion des décès dans les 10 premiers jours est de 5 % chez les mères Coombs positif (contre 8 % dans l'autre série).

TABLEAU XIV

- 28 -

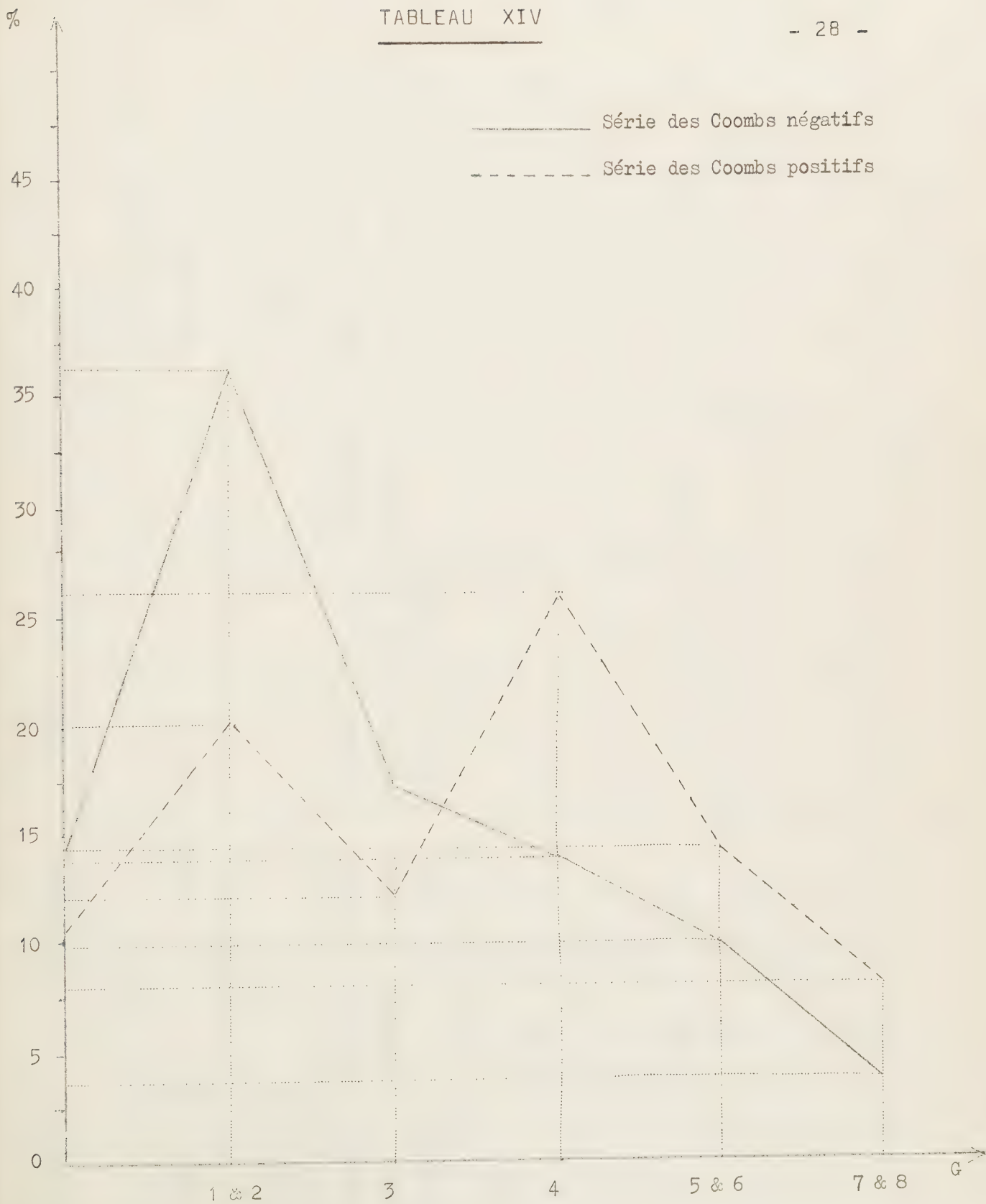


TABLEAU XV

EVOLUTION DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DANS LES 2 SERIES .

COOMBS	COOMBS POSITIF				COOMBS NEGATIF			
Nombre de cas d'évolution connue.	40				356			
Différents modes d'évolution	Evolution favorable	1 signe suspect d'I.N.	Ictère nucléaire typique	Morts dans les 10 jours	Evolution favorable	1 signe suspect d'I.N.	Ictère nucléaire typique	Morts dans les 10 jours
Nombre de cas	32	4	2	2	309	13	4	30
%	80 %	10 %	5 %	5 %	86,5 %	3,5 %	1,1 %	8 %

- l'évolution favorable n'est que de 80 % chez les enfants de la série mères Coombs positif (contre 86,5 % chez les mères Coombs négatif).
- un seul signe d'ictère nucléaire se manifeste chez 10 % des enfants de la série Coombs positif (contre 3,5 % dans les Coombs négatif).
- Ictère nucléaire typique se rencontre chez 5 % des nouveau-nés chez les Mères Coombs positif (contre 1,1 % dans l'autre groupe).

5°/. Nombre d'exsanguino-transfusions.

Le nombre d'exsanguino-transfusions pratiquées est également un moyen indirect, mais assez bon, d'apprécier la gravité de la maladie hémolytique.

Il existe 43 enfants Rh positif nés de mères Coombs positif dont nous connaissons la thérapeutique. Il y en a 386 dans l'autre groupe.

Aucun traitement n'a été nécessaire à 9 % des nouveau-nés dans la série Coombs positif (contre 22,5% dans le groupe Coombs (-).

Pour 1 exsanguino-transfusion, les chiffres sont à peu près identiques 46,5 % et 46 % .

16 % des nouveau-nés issus de mères Coombs positif subissent 2 exsanguino-transfusions (contre 21 %).

Mais lorsque la thérapeutique s'élève à 3 exsanguino-transfusions et plus, 28 % des enfants de la série Coombs positif sont retrouvés (contre 10,5% dans notre série négative).

(Voir tableau n° XVI page 32).

Nous pouvons exprimer la valeur de ces chiffres à l'aide d'une courbe.

(Tableau n° XVII page 33).

(en ordonnées le pourcentage de cas et en abscisses le nombre d'exsanguino-transfusions croissant).

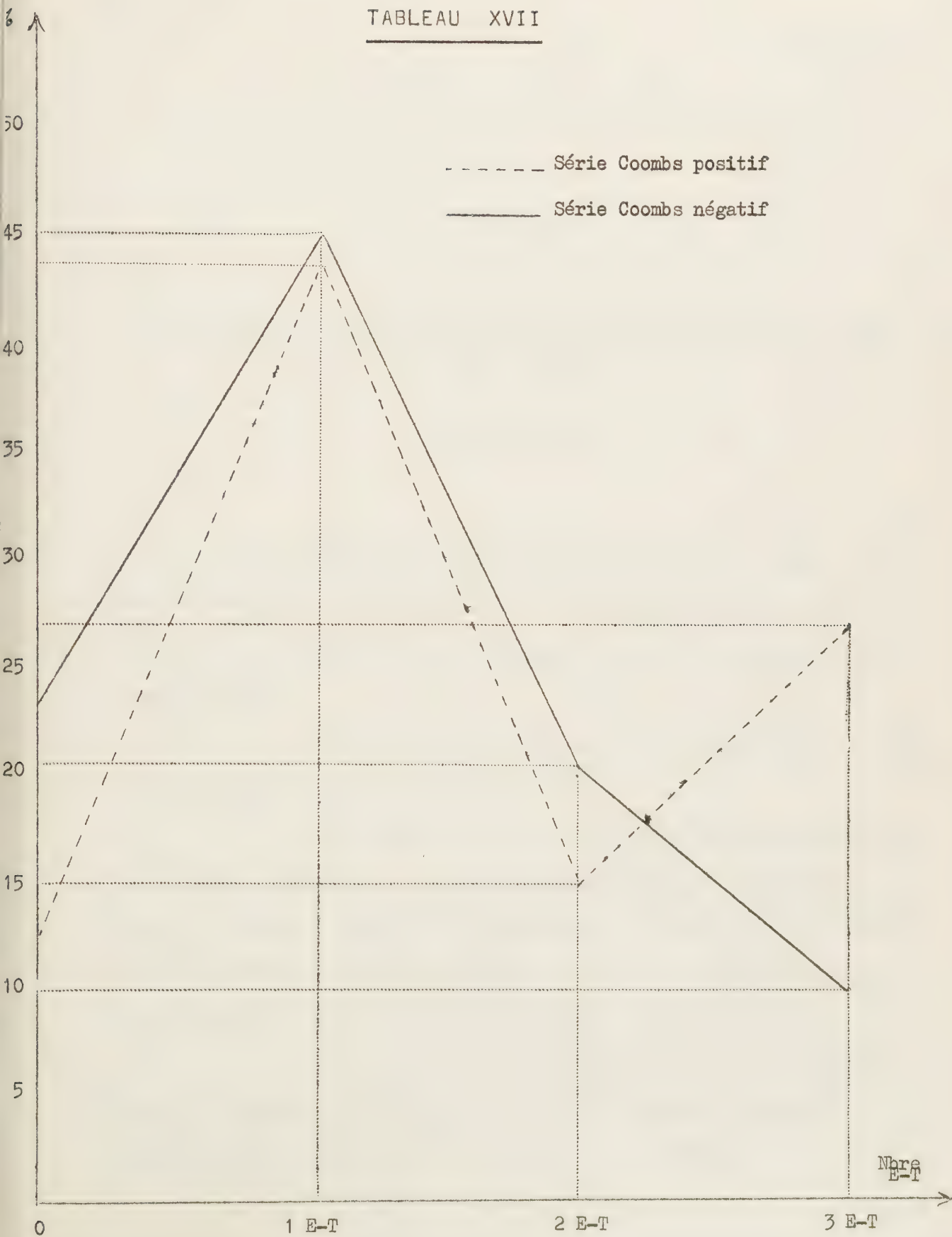
Les courbes sont superposables jusqu'à 2 exsanguino-transfusions puis divergent quelque peu, à 3 exsanguino-transfusions.

TABLEAU XVI

TRAITEMENT DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DANS LES 2 SERIES .

Coombs	COOMBS POSITIF					COOMBS NEGATIF				
Nombre de cas de traitement connu	43					386				
Traitement	0	1 E-T	2 E-T	3 E-T	0	1 E-T	2 E-T	3 E-T		
Nombre de cas	4	20	7	12	87	177	81	41		
Pourcentage	9 %	46,5 %	16 %	28 %	22,5 %	46 %	21 %	10,5 %		

TABLEAU XVII



C H A P I T R E I V .

DE L'INTERET POSSIBLE DE LA POSITIVITE DU TEST DE COOMBS DIRECT CHEZ LA MERE .

Un test de Coombs direct positif chez les mères Rh négatif iso-immunisées, dans un pourcentage de cas net, est le seul fait probant qui ressort de façon tout à fait évidente.

Cette constatation n'a été signalée, à notre connaissance, par aucun auteur.

Cependant, elle semble en contradiction avec un travail américain (Erythro-agglutination. Reactions in Cancer, Tuberculosis and Pregnancy.- A. BETTY, P.G. RIGBY, G.H. FRIEDEL and C.P. EMERSON). Blood - the journal of hematology; - june 1962, Vol. XIX, n° 6, p. 687).

Ces auteurs ont observé 13 Coombs positif chez 46 femmes enceintes sans autre caractère particulier signalé, et 10 cas sur 35 dans le post-partum.

Nous pouvons considérer nos chiffres comme extrêmement valables car:

- le nombre de cas est très important.
- Ils sont comparés avec une série de 98 femmes Rh négatif non-immunisées.
- Le test de Coombs, dont la technique est identique dans tous les cas, a été pratiqué par le même personnel.

D'un point de vue purement pratique ce grand nombre d'observations dont nous disposons, nous a permis d'établir, dans le chapitre précédent, des comparaisons entre les 2 séries de Coombs chez les mères iso-immunisées à l'aide d'un certain nombre de facteurs. Quelques traits, tout au long de ces corrélations ont attiré notre attention. Nous allons tenter d'en dégager l'essentiel.

Deux ordres de faits semblent assez frappants:

1°/. La combinaison de groupes sanguins mère O - enfant O est beaucoup plus fréquente dans notre groupe de femmes à Coombs positif que dans la série des mères Coombs négatif (40 % contre 26,5 %).

2°/. Chez les mères dont les éléments de gravité d'immunisation, cliniques et sérologiques ont été tels qu'ils ont amené à une interruption de grossesse, la proportion de test de Coombs positif est plus élevée que chez les femmes à immunisation jugée moins grave dont on a laissé évoluer la grossesse à terme. (Coombs positif 40 % d'interruption contre 28 %).

Bien que nous ayons fait quelques réserves sur son interprétation, une différence aussi nette nous laisse supposer que cette immunisation doit être différente. Certes, les antécédents de transfusion sanguine sont voisins. Mais, nous pensons qu'il est difficile de s'appuyer sur un interrogatoire pour des faits souvent anciens.

Quant au rang de grossesse, nous constatons qu'il existe souvent un pourcentage double, dans la série Coombs positif pour la 6e, 7e , 8e pare.

Le taux des agglutinines, au moment de l'accouchement, nous a montré que les mères de la série positive ont un taux généralement plus élevé:

Coombs (+) Taux faibles 36 %

Taux moyens 48 %

Coombs (-) Taux faibles 43,5 %

Taux moyens 41 %

De tels faits suggèrent que le facteur de gravité de la maladie hémolytique du nouveau-né va être proportionnellement élevé.

Comme nous l'avons vu, il existe dans la série mères Coombs positif :

- le double d'anasarque ,
- plus de formes graves anémiques,
- près du double de formes graves,
- moins de formes sans atteinte ou avec atteinte légère.

Mais surtout, on trouve dans cette même série 4 fois plus d'enfants mort-nés.

Il en découle que l'évolution de la maladie sera affectée dans le même sens.

On note dans la série positive :

- 3 fois plus de formes évoluant avec un signe suspect d'ictère nucléaire,
- 5 fois plus d'ictère nucléaire.

Quant au nombre d'exsanguino-transfusions les proportions assez peu différentes pour 0, 1 exsanguno-transfusion et 2 exsanguino-transfusions, divergent pour

3 exsanguino-transfusions et plus où l'on trouve près. de 3 fois plus de cas dans le groupe des mères Coombs positif.

Somme toute, il semble que la présence d'un test de Coombs direct positif chez les femmes au moment de l'accouchement soit un facteur permettant de suspecter une plus grande gravité de la maladie hémolytique avec plus de fréquence.

Ce rapport n'a rien d'absolu. Nous avons autant d'enfants Rh négatif dans nos deux séries. Mais ces données peuvent peut-être nous fournir quelques renseignements utiles lorsqu'on connaît la difficulté de prévoir l'intensité de l'atteinte hémolytique, et elles pourraient s'inscrire parmi les autres éléments d'appréciation.

Intérêt théorique.

Le fait que l'on puisse obtenir une réponse positive à un test de Coombs direct peut généralement être interprété comme la présence d'anticorps sur les globules rouges.

Si l'on veut bien accepter cette équivalence, cela nous conduit à exprimer deux hypothèses:

- ou il s'agit d'un processus d'auto-immunisation maternelle. Mais cette notion complique singulièrement le schéma de l'incompatibilité Rhésus.

Au phénomène d'iso-immunisation s'ajouterait celui d'auto-immunisation ?

- Ou bien , processus d'immunisation du fœtus contre sa mère. En sa faveur, on pourrait rapprocher le fait que le test de Coombs direct, lorsque nous l'avons pratiqué quelques jours après l'accouchement, redevenait négatif alors que les agglutinines maternelles persistent et que leur taux subit un clocher au 8e., 10e. jour.

Mais un certain nombre d'arguments peuvent être opposés à cette hypothèse :

1°/. Quel serait l'antigène en cause ? N'oublions pas qu'il existe à peu près le même pourcentage d'enfants Rh (-) dans les 2 séries.

2°/. Chez le fœtus, les possibilités d'immunisation sont certainement très lentes. C'est la période dite de "tolérance immunologique".

Quoiqu'il en soit, la possibilité de trouver un test de Coombs direct positif chez les mères Rh(-) semble un fait bien établi. Mais il faudrait poursuivre les recherches dans deux sens.

1°/. Préciser les conditions sérologiques, en particulier, voir s'il s'agit d'une gamma globuline d'abord, d'un anticorps ensuite, et si cet anticorps est spécifique d'un antigène de groupes sanguins.

2°/. Préciser les conséquences maternelles:

- baisse du nombre des globules rouges;
 - hémolyse.
-

C O N C L U S I O N S.

Ce travail nous a permis d'établir que, dans un pourcentage de cas non négligeable (11,5 %), des femmes présentant une iso-immunisation Rhésus ont un test de Coombs direct positif sur leurs propres globules rouges; et ceci au moment de l'accouchement.

Ce fait se rencontre même avec des enfants Rh (-) donc non atteints de maladie hémolytique . Mais si le nouveau-né est Rh (+) le pourcentage de tests de Coombs positifs semble augmenter avec la gravité de l'atteinte hémolytique.

Ce dernier point pourrait donner un intérêt pratique à l'exécution systématique du test de Coombs direct en fin de grossesse. Il viendrait s'inclure dans les éléments cliniques et biologiques sur lesquels repose l'essai d'évaluation de la maladie foetale.

Mais son intérêt théorique est beaucoup plus grand. Sommes-nous devant une manifestation d'auto-immunisation maternelle ou peut-on soulever l'hypothèse, encore moins vraisemblable, d'une immunisation du fœtus contre sa mère ?

Il est impossible actuellement d'amorcer une réponse à ces questions qui ne soulèvent que deux hypothèses parmi bien d'autres.

Seul persiste le fait bien établi de la positivité possible du test de Coombs direct chez les mères immunisées.

Vu :
Le Doyen
L. BINET.

Vu & permis d'imprimer:
Le Recteur
de l'Académie de Paris
J. ROCHE .

Vu :
Le Président
M. LACOMME.

